

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Мингана Тянь
«Антитромбогенные свойства новых производных индола»,
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
в диссертационный совет Д.208.008.02 при Волгоградском государственном
медицинском университете по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность

Важным направлением современной кардиологии является профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и снижение риска развития их осложнений. Однако современное лечение и профилактика сердечно-сосудистых осложнений невозможны без четкого представления механизмов тромбообразования. Тромбоциты являются ключевыми медиаторами возникновения тромбозов, что указывает на важную роль препаратов, угнетающих функцию тромбоцитов в профилактике и лечении данной патологии. Однако используемые в настоящее время антитромботические препараты не всегда являются достаточно эффективными и обладают большим количеством побочных эффектов, что определяет целесообразность поиска новых антиагрегантных средств. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Мингана Тянь, посвященная изучению антитромбогенных свойств новых производных индола, является актуальной задачей современной фармакологии.

Научная новизна исследования

Диссертантом впервые было изучено действие новых производных ряда индола – N-[(1-R¹-амино) карбонил-2-(1-R²-1H-индол-3-ил) винил]-R³-амидов и 1-R¹-амино-3-(3-R²-1H-индол-1-ил)-2-пропанолов на функциональную активность тромбоцитов. Впервые была показана зависимость между химической структурой новых производных индола и их антиагрегантной активностью. В результате экспериментального поиска было выявлено новое оригинальное соединение Sbt-828 с антиагрегантными свойствами и изучено его действие на сосудисто-тромбоцитарный, коагуляционный гемостаз и фибринолиз в опытах *in vitro* и *in vivo*. Впервые показано, что соединение Sbt-828 на различных моделях артериальных тромбозов оказывает антитромботическое действие.

Научно-практическая значимость исследования

Диссертационная работа Мингана Тянь имеет высокую степень научно-практической значимости. Выявленные в диссертации закономерности зависимости между антиагрегантной активностью новых производных индола и их химической структурой могут использоваться при синтезе новых веществ, а методы выявления высокоактивных соединений, способных блокировать процессы агрегации тромбоцитов - для проведения направленного поиска соединений с антитромбогенными свойствами.

Диссертантом впервые выявлена антитромботическая активность у соединения Sbt-828 на моделях экспериментальных артериальных тромбозов сонной артерии крыс, индуцированных электрическим током и поверхностной аппликацией хлорида железа (III), как в норме, так и при экспериментальном сахарном диабете. Полученные данные подтверждают перспективное направление поиска лекарственных средств, снижающих тромбогенный потенциал крови.

Результаты диссертационного исследования рекомендуется использовать в некоторых разделах учебного процесса кафедр фармакологии, а именно в разделах - создание новых лекарственных средств, лекарственные препараты, оказывающие влияние на систему гемостаза и противодиабетические средства.

Достоверность и обоснованность основных положений и выводов диссертационной работы

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации имеют высокую степень обоснованности и достоверности. Эксперименты выполнены на достаточном количестве животных трех видов, что подтверждает высокую степень достоверности полученных результатов. Диссертантом при выполнении исследований использованы современные методы изучения фармакологических эффектов, выполненные на сертифицированном оборудовании в соответствии с рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств с антитромбогенной активностью, а также параметрических и непараметрических критериев статистической обработки данных.

Диссертантом представлены материалы в таблицах, графиках и рисунках, на основании которых были сформулированы основные положения научной работы.

Общая оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация Тянь М. написана в традиционной манере и изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами, 21

рисунками, состоит из введения, обзора литературы (глава I), материалов и методов (глава II), экспериментальной части (главы III-VII), обсуждения результатов (глава VIII), выводов. Список литературы включает 51 отечественных и 123 иностранных источника.

Введение содержит обоснование актуальности исследования, цель и задачи исследования, приведены данные о научной новизне, научно-практической значимости, внедрении и апробации результатов исследования, указаны положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, которому посвящена 1 глава диссертации, подробно изложены современные представления о молекулярных основах тромбогенеза, подробно описаны группы антиагрегантных препаратов с доказанной активностью. Также детально рассмотрен класс производных индола, имеющих широкий спектр биологической активности и на основании данных литературы обоснован поиск среди данного класса веществ, препаратов, снижающих тромбогенный потенциал крови.

Во 2-й главе автором подробно описаны методы экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* и статистической обработки полученных данных.

В 3-й главе приведены данные изучения влияния новых производных индола на процессы агрегации тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*, а также зависимость их антиомбоцитарной активности от химической структуры.

В результате для дальнейшего более углубленного изучения антиагрегантного действия в норме и при экспериментальной патологии было выбрано соединение Sbt-828.

В 4-й главе автором показано антитромботическое действие нового производного индола, что проиллюстрировано на большом количестве экспериментальных моделей артериальных тромбозов. Полученные результаты получили своё подтверждение при анализе эффективности соединения Sbt-828 с использованием морфологических исследований. Также продемонстрировано менее выраженное влияние вещества на время кровотечения в сравнении с ацетилсалициловой кислотой.

В 5 главе диссертант описывает действие соединения Sbt-828 на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз животных с экспериментальным диабетом. Проведен анализ эффективности действия нового производного индола на агрегацию тромбоцитов, его влияние на реологические свойства крови (вязкость крови и индекс агрегации эритроцитов). Изучена антитромботическая активность вещества Sbt-828 при данной патологии на модели артериального тромбоза, индуцированного электрическим током.

6 глава посвящена изучению механизмов антиагрегантного действия соединения Sbt-828. На современных экспериментальных моделях автором было изучено влияние нового производного индола на агрегацию тромбоцитов, вызванную различными агонистами, на тромбоксан-простаглицлиновую

систему, на уровень внутриклеточного и мембраносвязанного кальция в тромбоцитах, на показатели свертывания крови и фибринолиз. Такой набор экспериментальных методик позволяет оценить механизмы антиагрегантного действия соединения Sbt-828 и представляется оптимальным для проведения максимально полного исследования влияний нового соединения на функциональную активность тромбоцитов.

В 7 главе диссертант описывает изучение общетоксических свойств соединения Sbt-828. В результате проведенных исследований было показано, что данное вещество во всех изученных дозах практически не оказывало влияние на эмоциональное поведение животных, не вызывало развитие побочных вегетативных эффектов. Начиная с дозы 100 мг/кг, наблюдались обратимые единичные признаки поражения только со стороны центральной нервной системы (двигательная координация) и высшей нервной деятельности (поведенческие реакции).

В последней главе автор проводит детальное обсуждение полученных результатов с учетом обзора современной литературы. Все основные положения достаточно обоснованы и аргументированы.

На основании полученных данных работа логично завершается 9 выводами, которые отражают суть полученных сведений и вытекающих из содержания работы.

В целом диссертация является грамотной научно-исследовательской работой, выполненной на актуальную тему с использованием современных методов.

Автореферат отражает основные положения диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему в качестве препарата сравнения в исследованиях вы использовали ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) тромбоцитов – ацетилсалициловую кислоту, а не препараты сравнения из класса тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин, прасугрел).

2. Какие побочные эффекты вызывает соединение Sbt-828, в частности, появляются ли после его применения желудочно-кишечные кровотечения, гастропатии, тромбоцитопеническая пурпура, которые могут появиться после применения ацетилсалициловой кислоты?

Заданные вопросы не умаляют достоинств выполненной работы и носят уточняющий характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным самостоятельным исследованием, направленным на решение актуальной проблемы фармакологии по созданию эффективных и безопасных лекарственных средств, предназначенных для снижения тромбогенного потенциала крови.

По актуальности темы, методическому уровню выполнения, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация Мингана Тянь «Антитромбогенные свойства новых производных индола» полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а диссертант заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент
Профессор Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
фармакологии им. В.В. Закусова»
Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук

Т.А. Воронина

Подпись д-ра мед. наук, профессора Т.А. Ворониной заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В.Закусова»
кандидат биологических наук

В.А.Крайнева

30 октября 2014 года

Адрес: РОССИЯ, 125315, МОСКВА, ул. Балтийская, 8
Телефон: 8(495) 601-21-25, 601-21-27.
E-mail: zakusovpharm@mail.ru

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования

1. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2012. Т.112. №12. С.86-90.
2. Елизарова О.С., Балабаньян В.Ю., Шипуло Е.В., Максименко О.О., Ванчугова Л.В., Литвинова С.А., Гарибова Т.Л., Воронина Т.А. Гельперина С.Э. Эффективность в отношении экспериментального геморрагического инсульта у крыс новой коллоидной формы низкосиалированного эритропозтина на основе полилактидов//Химико-фармацевтический журнал. 2012. Т.46. №10. С.49-52.
3. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Действие семакса и мексидола на моделях ишемии мозга у крыс// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. Т.72. №1. С68-70.